

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N°

856

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léonce NOËL

Né le 20 avril 1914, à Juvisy (Seine-et-Oise)

Contribution à l'Étude

de

L'Hormonothérapie de la Ménopause

Président : M. MONDOR, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1939

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Léonce NOËL

Né le 20 avril 1914, à Juvisy (Seine-et-Oise)

Contribution à l'Étude

de

L'Hormonothérapie de la Ménopause

Président : M. MONDOR, Professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUBE & C^{ie}, ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1939

DOYEN... TIFFENEAU

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	OLONOVSKI.
Bactériologie	R. DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	ABRAMI.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CUNÉO.
	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
	LÉVY-SOLAL.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	Maurice VILLARET
Clinique de la tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	LAUBRY.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance médico-sociale	N...
Professeurs sans chaire	HAZARD.
	HOVELACQUE.
	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIÉ.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale.
 BARIÉTY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) .. Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER .. Pathologie médicale.
 COSTE Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale.
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES.. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU ... Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.
 LAROCHE (G.).. Pathologie médicale.
 LAVIER Parasitologie.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI. Neurologie et Psychiâtrie.
 MÉNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgi-
 cale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SÈNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT.. Physiologie.
 GUÉNIOT Obstétrique.
 HEITZ-BOYER ... Pathologie chirurgicale.

MM.

LARDENNOIS ... Pathologie chirurgicale.
 LE LORIER Obstétrique.
 NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 SCHWARTZ Pathologie chirurgicale.
 VAUDESCAL Obstétrique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE.	}	BASSET.	}
AUBERTIN.		BROCQ.	
BRULÉ.		CADENAT.	
CHABROL.		GATELLIER.	
DONZELOT.		MOURE.	
DÜVOIR.		QUENU.	
LIAN.		VELTER.	
VALLERY-RADOT (Pasteur).			
SÉZARY.			
	Clinique médicale.		Clinique chirurgicale.

MM.	}	
ÉCALLE.		
METZGER.		Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Éducation physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE LE DOCTEUR NOEL MAURICE

Vétérinaire

Dont les sacrifices m'ont permis de devenir ce que je suis.

A MON FRÈRE NOEL ROBERT

Chirurgien-Dentiste

A MONSIEUR L. MAILLET

Chevalier de la Légion d'honneur

AU DOCTEUR BAILLS

Médecin Général
Officier de la Légion d'honneur

*En souvenir des marques de sympathie
bienveillante qu'il a bien voulu me témoi-
gner.*

AU DOCTEUR M. T. KHIARI

Diplômé de l'Institut de Médecine coloniale

AU DOCTEUR BERNARD PETIT

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR MONDOR

Professeur de Pathologie chirurgicale
Chirurgien de l'Hôpital Bichat
Officier de la Légion d'honneur

*Qui m'a fait le grand honneur de prési-
der cette thèse, mes sentiments respec-
tueusement reconnaissants.*

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET
MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HENRI BÉNARD
MONSIEUR LE DOCTEUR DARRÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR GUILLAIN
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT
MONSIEUR LE DOCTEUR CHIRIÉ
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMAITRE
MONSIEUR LE PROFESSEUR TERRIEN
MONSIEUR LE PROFESSEUR CHEVASSU
MONSIEUR LE PROFESSEUR CLAUDE

Contribution à l'Étude de l'Hormonothérapie de la Ménopause

INTRODUCTION

Au cours de nos études médicales, tant dans les services médicaux que chirurgicaux, notre attention a été attirée par les troubles que présentent un grand nombre de femmes dus soit à une ménopause physiologique, soit à une ménopause artificielle. Parmi la multiplicité des traitements employés, certains nous semblent plus particulièrement dignes d'intérêt à cause des résultats thérapeutiques obtenus. Actuellement l'*hormonothérapie*, basée sur des recherches expérimentales précises, des dosages physiologiquement contrôlés, présente à son actif des succès incontestables. Ce traitement, toujours à l'ordre du jour, et qui bénéficie d'un nombre imposant de publications françaises et étrangères, nous a paru offrir un sujet digne d'un travail sérieux, nécessitant des recherches de longue haleine. Si telle a été primitivement notre intention, la guerre actuelle malheureusement nous a forcé à hâter notre travail. Par manque de temps, par impossibilité de se documenter d'une manière suffisante, dans cette modeste étude,

nous ne pouvons offrir qu'un « aperçu » des traitements par les hormones des accidents de la ménopause. Nous nous excusons des lacunes et des insuffisances qu'on pourra y trouver. Nous nous sommes borné à lire et à analyser les travaux les plus récents qui nous ont été accessibles, sans pouvoir apporter d'observations personnelles des services hospitaliers, ces derniers étant fermés.

Nous avons envisagé successivement un aperçu clinique sur la ménopause physiologique et artificielle, puis l'hormonothérapie précédée de quelques considérations physiologiques justifiant ce traitement. Comme hormones nous avons considéré la folliculine, l'hormone du corps jaune ou progestérone et l'hormone mâle ou testostérone. Nous terminons par la bibliographie des travaux les plus récents concernant l'hormonothérapie de la ménopause et des conclusions.

RAPPEL CLINIQUE DE LA MÉNOPAUSE

A. — La ménopause spontanée.

La ménopause spontanée est une étape physiologique de la vie génitale féminine. Elle n'est pas seulement constituée par l'arrêt des menstruations, mais par l'ensemble des modifications biologiques et cliniques qui le précèdent et le suivent (G. Laroche). Pour Gilbert-Dreyfus elle est la résultante d'un complexe endocrino-sympathique où l'insuffisance ovarienne semble loin d'être seule en cause et dont les manifestations vont pouvoir revêtir les aspects les plus polymorphes. Pour Netter, Layani et Durupt la ménopause désigne toute cette période de la vie féminine qui accompagne la fin de la vie génitale. C'est cette longue période de l'existence, écrivent ces auteurs, qui s'intercale entre la période d'activité sexuelle et la phase de repos sexuel complet. Tandis que Donald interprète la ménopause comme le déclin de l'activité sécrétoire de l'ovaire avec élévation secondaire de la sécrétion gonadotrope de la pituitaire. Quelles que soient les différentes définitions, cliniquement on peut admettre que la ménopause se

caractérise par la diminution et l'arrêt définitif du flux menstruel.

Recherchant sur un groupe de mille femmes normales les troubles de la ménopause, Donald en trouve seulement 15 % asymptomatiques. Sur le reste 62 % souffraient de bouffées de chaleur, 44 % de céphalées, 39 % d'étourdissements et 30 % de troubles nerveux. L'obésité était relevée dans 34 % de ces cas, tandis que 21 % souffraient d'affections rhumatismales ; 10,3 % étaient plus ou moins infirmes pendant une période de temps variable.

Sous nos climats la ménopause se produit entre 40 et 55 ans, l'âge moyen, en général, est à 48 ans, la durée de l'âge critique est de trois à cinq ans. Contrairement à certains auteurs, il faut admettre qu'il n'existe aucune relation précise entre l'âge de la puberté et celui de la ménopause (Novak). Par contre, fait remarquer Netter, l'abondance des règles serait en rapport avec l'apparition tardive de la ménopause.

Du côté *génital* on observe le symptôme fonctionnel primordial qui est l'*arrêt des règles*. Celui-ci se produit soit progressivement, soit brutalement, soit encore irrégulièrement, interrompu par des périodes de ménorragies, métrorragies ou d'aménorrhée. En même temps on observe des modifications anatomiques, caractérisées par une atrophie vulvo-vaginale de la muqueuse vulvaire. On note souvent une pigmentation brunâtre de la muqueuse vulvaire. L'ovaire participe également à cette évolution atrophifiante.

Les *symptômes neuro-endocriniens* comprennent diverses sortes de troubles :

1° Les *troubles neuro-vasculaires*, dont les plus fréquents sont les « bouffées de chaleurs ». La bouffée de chaleur « parcourt la femme de la poitrine à la tête, quelquefois des pieds à la tête, et se termine souvent par de la congestion de la figure, et une sensation d'éblouissement. En même temps il y a des bourdonnements d'oreille, une sorte de vertige et une sudation parfois extrêmement importante. » (G. Laroche). Ces bouffées peuvent se produire dix, douze, vingt, trente fois par jour et même la nuit, causant une insomnie pénible.

Avec ces bouffées de chaleur il y a souvent association de céphalée, des palpitations, des troubles circulatoires, de la tachycardie.

2° Les *troubles métaboliques* s'expriment parfois par une tendance à l'*obésité*. Celle-ci peut se manifester dès le début de l'âge critique. Les troubles du *métabolisme hydrocarboné*, en dehors du diabète, se caractérisent assez souvent par une hyperglycémie modérée.

3° Le *psychisme* de la femme est fréquemment modifié ; il existe une émotivité exagérée avec instabilité de caractère, analogue à celle des hyperthyroïdiens. Enfin il peut y avoir des troubles d'ordre psycho-sexuel dans le sens d'une exagération ou d'une diminution de la libido.

En général, l'évolution de ces troubles est favo-

nable. Progressivement ces troubles s'atténuent en quelques mois et tout rentre dans l'ordre.

En dehors de ces troubles on peut relever ce qu'on peut désigner sous le terme d'*accidents*, qu'on peut classer en *locaux* et *généraux*.

Parmi les premiers, il faut insister particulièrement sur les *métrorragies* qui paraissent dues le plus souvent à un dysfonctionnement ovarien et hypophysaire.

Du côté de la *mamelle* on peut constater l'apparition de paresthésie, d'élancements et de véritables douleurs ; l'écoulement par le sein d'un liquide jaunâtre, épais et parfois un écoulement sanguin. Les tumeurs du sein à la période de la ménopause ne sont pas rares.

Parmi les *accidents généraux*, on peut énumérer :

a) Les *troubles d'hypertension*, se caractérisant par une élévation de la pression maxima ; cette hypertension en général se surajoute à une hypertension antérieure. Son évolution peut prendre parfois une allure grave, accompagnée d'hémorragies rétinienne, de petits ictus, d'insuffisance rénale ;

b) Du côté de l'*innervation cardiaque*, on peut assister à des crises de tachycardie paroxystique ou bien à des tachycardies permanentes. A mentionner l'angine de poitrine à cette période. La ménopause enfin exerce une influence défavorable sur les affections cardiaques préexistantes ;

c) Parmi les *maladies dites de la nutrition*, Layani et

Netter relèvent le *rhumatisme de la ménopause* associé à des troubles vasomoteurs, avec des lésions radiologiques minimales. Ces auteurs distinguent le *rhumatisme infectieux*, avec atteinte synoviale prédominante, des *états myalgiques* diffus avec placards de cellulite, des *états arthralgiques*. Parmi eux, le vrai rhumatisme de la ménopause est lié essentiellement à un processus d'*arthrite dégénérative* ; les troubles neuro-vasculaires joueraient un rôle étiologique important.

Avec les troubles du métabolisme lipidique, déjà mentionnés en dehors de l'obésité, il faut citer les *lipomes symétriques*, une lipodystrophie céphalothoracique. Inversement on a pu observer des cas assez fréquents d'*amaigrissement* ménopausique.

Le *diabète* a été souvent constaté avec la ménopause, enfin, la *goutte* a été également relevée ;

d) Les *troubles endocriniens* sont dominés par le dysfonctionnement de la thyroïde, qui s'exprime le plus souvent par une *hyperthyroïde pure* (le goître et l'exophtalmie sont rares), pouvant donner illusion d'une affection cardiaque. Parfois, ce trouble thyroïdien peut évoluer en une hypothyroïdie, en un myxœdème.

La *virilisation post-ménopausique* est une conséquence assez fréquente de la ménopause : modification de son de la voix qui devient plus grave, le système pileux prend les caractères du type masculin (apparition des poils à la lèvre supérieure, au menton), dans certains cas la femme prend le type de « matrone ». Le caractère se modifie ; la femme devient plus active, plus autoritaire ;

e) Du côté du *système nerveux*, ce sont tantôt des troubles nerveux *périphériques* (névralgies, prurit) ; des troubles *psychiques* : troubles de caractère, irritabilité, dépression, instabilité, épuisement mental. Des états anxieux avec hyperémotivité et des jalousies souvent injustifiées. Dans les cas graves, on peut retrouver une tendance préexistante et souvent héréditaire.

Les troubles sexuels ne sont pas rares (frigidité ou au contraire érotisme).

Dans quelques cas on peut assister à des épilepsies réelles de la ménopause, à des troubles sensoriels.

Les troubles fonctionnels du tractus gastro-intestinal, sont caractéristiques d'une hyperexcitabilité du système sympathique avec suppression des fonctions parasympathiques.

A la ménopause, les symptômes dus au spasme des divers sphincters (cardiaque, pylorique, iléo-cæcal, etc.) sont très communs. En même temps, il y a d'habitude une contraction du côlon iliaque et une atonie musculaire du corps gastrique et du cæcum. Des troubles sécrétoires similaires accompagnent ces modifications motrices ; ainsi, il y a, suivant Donald, une inhibition de la sécrétion de l'acide gastrique et dans beaucoup de cas de l'achylie vraie et une sécrétion active du mucus non seulement par l'estomac, mais aussi par le côlon. Il est possible que ces troubles fonctionnels, et en particulier, l'altération de l'acidité gastrique puisse être responsable de l'ané-

mie microcytique et même macrocytique, qui se produit souvent à cet âge.

Parmi les autres troubles viscéraux, en plus de l'irritabilité du système vasculaire, il peut survenir également une irritabilité croissante de la musculature lisse. Cliniquement cette irritabilité viscérale se produit plus souvent peut-être dans le territoire splanchnique, surtout quand il y a une irritation locale. C'est pour cette raison, écrit Donald, que les calculs biliaires, les fibromes de l'utérus ou les calculs rénaux, présents depuis de nombreuses années, se manifestent pour la première fois à la ménopause. Ainsi, cet auteur observe dans ses séries deux cas de lithiasie biliaire donnant lieu à des coliques violentes et répétées au cours de la ménopause. Ces troubles sont souvent groupés sous le terme d'*angiocholécystite*.

B. — Ménopause artificielle

A côté de la ménopause spontanée physiologique, il faut réserver une place à part à la *ménopause artificielle, chirurgicale* ou *radiothérapique*. Il est à remarquer, écrit Layani, que les jeunes femmes castrées présentent quelques troubles au moment de la castration, pour refaire à nouveau, à l'âge critique, vers 45 ans, un syndrome ménopausique analogue à celui déjà décrit. Ceci prouverait que « la mort des ovaires n'est pas seule en cause dans le déclenchement du complexe ménopausique » (Gilbert-Dreyfus). Cette ménopause se caractérise par une brutale suppres-

sion des fonctions génitales et un déséquilibre subit du système endocrino-sympathique. On y distingue, dans cette ménopause artificielle, souvent très peu de symptômes, principalement : *bouffées de chaleur et engraissement* ; ces symptômes se manifestent après la castration dans un espace de temps variant de quatre jours à plusieurs mois. En général, même sans thérapeutique de substitution, ces troubles s'amendent au cours d'un laps de temps de deux ans.

Il est à noter qu'avec la ménopause spontanée aussi bien qu'avec la ménopause artificielle, la folliculine ou les substances œstrogènes ne disparaissent pas ; on les retrouve dans le sang et dans les urines de ces femmes.

PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA MÉNOPAUSE

G. Laroche analyse la biologie des symptômes de la ménopause qui expliquent la thérapeutique qu'on peut leur opposer.

Il rappelle que, entre deux périodes de règles, survenant tous les vingt-huit à trente jours, l'ovulation se produit vers le douzième ou quinzième jour. Cette ovulation est réglée par l'hypophyse, sécrétant du prolan dès la fin de la menstruation précédente ; c'est elle qui excite la fonction ovarienne, fait sécréter de la folliculine et détermine la formation du follicule de de Graaf et la ponte ovulaire.

« Au moment de la libération de l'ovule, écrit-il, l'hypophyse sécrète de moins en moins de prolan A, mais produit du prolan B, lequel va déterminer par la lutéine, la formation du corps jaune, jusqu'au moment, où, celui-ci éclatant, se produit une hémorragie ovarienne puis la menstruation. »

Chez une femme régulièrement réglée « tout se passe comme si la sécrétion de folliculine augmentant progressivement arrêta la production du prolan A, l'hypophyse donnant ensuite issue au prolan B

dont la production sera elle-même freinée par la lutéine ».

Il faut ajouter qu'en dehors des réactions de l'ovaire et de l'hypophyse il y a également celle de tous les organes, de toutes les glandes à sécrétion interne et du système neuro-végétatif. A mentionner particulièrement la réaction thyroïdienne (hypertrophie du corps thyroïde) et la réaction des glandes mammaires.

Dans la ménopause, l'hypophyse continue à agir, mais malgré la réaction prolanique, l'ovaire épuisé ou absent ne répond plus.

Zondek qui s'est particulièrement attaché à l'étude de ces questions distingue trois phases :

a) La première, plutôt préménopausique, est caractérisée par des poussées de folliculine (action irrégulière et paroxystique des ovaires), s'exprimant par des hémorragies ;

b) La seconde est marquée par la disparition de la sécrétion ovarienne : les ovaires sont épuisés ;

c) La troisième est caractérisée par une hypersécrétion prolanique ; elle signifie la mort de l'ovaire.

Cependant contrairement à Zondek, G. Laroche et Simonnet ne constatent pas toujours cette régularité cyclique.

Actuellement, on admet suivant G. Laroche, que les glandes à sécrétion interne dirigées par le système neurohypophysaire jouent un rôle complexe. Ainsi, dans la ménopause, l'hypophyse réagit sans pouvoir

exercer d'action efficace sur l'ovaire épuisé. « Mais la réaction hypophysaire ne se limite pas à la sécrétion des prolans, elle libère ses substances qui agiront sur le corps thyroïde, les surrénales ou sur le système neuro-végétatif ». C'est ainsi qu'on peut comprendre comment une femme dont la thyroïde réagit d'une façon excessive à l'incitation hypophysaire peut devenir basedowienne ; dans le cas de la surrénale, ce peut être le virilisme ou l'hypertension. Dans le cas contraire, ce qui est plus rare, si la glande en jeu est trop épuisée, on constatera le phénomène inverse (G. Laroche).

Dans la ménopause artificiellement provoquée, la première phase de Zondek fait naturellement défaut. En outre, fait remarquer G. Laroche, dans ces cas, on trouve souvent des corps œstrogènes dans les urines et dans le sang. Dans 28 % des cas de ménopause chirurgicale, avec Simonnet et Huet, cet auteur constate plus de 20 unités et même jusqu'à 200 unités de corps œstrogènes dans les urines, tandis que dans le sang ils ont trouvé des doses de 20 unités-rats.

Pour Zondek, il y aurait relation entre ces poussées de la folliculine et les troubles fonctionnels de la ménopause ; en général, il est vrai que ces troubles disparaissent avec la diminution dans les urines des corps œstrogènes et du prolan, mais pas toujours. Cependant G. Laroche, Simonnet et Huet constatent qu'il n'y a pas de parallélisme entre la présence et l'intensité de la folliculine et de la prolanurie et le

degré des troubles vaso-moteurs. Ils pensent comme Marañon, qu'il y aurait des poussées de sécrétion adrénalinique secondaires à l'hyperhypophysie.

Tous ces faits justifient en dehors de la médication purement symptomatique une médication hormonale.

HORMONOTHÉRAPIE

La folliculine.

A la phase de ménopause confirmée on doit utiliser la folliculine lorsqu'on veut lutter contre les troubles vaso-moteurs trophiques, nerveux, etc.

Sous l'influence du traitement par la folliculine on assiste à la disparition de cet état de vieillissement caractéristique de la ménopause. « La peau, pâle et flétrie, reprend une coloration fraîche et rose ; le regard est plus vif, les femmes se sentent rajeunir. Localement, aux voies génitales, disparaissent le prurit vulvaire avec atrophie de la muqueuse et la leucoplasie simple. Les lésions kraurosiques sont plus résistantes et nécessitent de plus fortes doses » (G. Laroche).

Les femmes traitées à la suite des injections ont la sensation « comme si les règles allaient survenir ». Parfois flux leucorrhéique et même des hémorragies.

Les seins, écrit G. Laroche, deviennent moins flasques, moins atrophiques, les muqueuses vulvo-vaginales se recolorent et reprennent un aspect humide.

Sous l'effet de la folliculine, la prolanurie qui est

augmentée chez les ménopausiques, est diminuée. Il est possible qu'il y ait une action freinatrice de la folliculine sur la pituitaire en état d'hyperfonctionnement.

INCIDENTS ET ÉCHECS.

Certaines ménopausiques, à système neuro-végétatif particulièrement sensible, peuvent ressentir quelques malaises : fatigue, palpitations, maux de tête, parfois même des bouffées de chaleur et des vertiges durant les deux ou trois jours suivant les premières injections. Dans ce cas, fractionner les doses en plusieurs injections plus rapprochées.

Mais la plupart des échecs sont plutôt dus à l'insuffisance des doses injectées.

A noter qu'un produit récent à activité œstrogène indiscutable, le « Stilboestrol », est certainement toxique, déterminant dans un très grand nombre de cas des accidents d'intolérance précoces et tardifs, qui doivent en interdire l'emploi (Varangot).

INDICATIONS.

Il faut réserver la thérapeutique par la folliculine aux femmes qui présentent des troubles neuro-végétatifs. De même dans la castration chirurgicale, on prescrira les injections en cas de déclenchement des troubles fonctionnels.

DURÉE DU TRAITEMENT.

En général le traitement sera poursuivi pendant quelques mois ; on abaissera alors les doses et en cas de rechutes on les relèvera. La durée des injections dépasse rarement un à deux ans.

POSOLOGIE.

La voie buccale en général se montre irrégulière dans son action ; elle est cinq fois moins efficace que la voie intra-musculaire. On donnera en général 0,1 mgr. de folliculine (1.000 unités internationales) trois fois par jour (sous forme de dihydrofolliculine). G. Laroche, Bompart et Mlle Hirsch préconisent des doses très élevées (2 à 10 mgr. par mois). La dose couramment employée normale sera voisine de 1 mgr. par cure mensuelle (1).

Des cachets d'ovaire total de 1 gr. 50 à 2 gr. par jour sont actuellement à peu près abandonnés à cause de leur manque d'efficacité.

Le traitement doit consister à faire des injections intra-musculaires dans la région fessière du benzoate de dihydrofolliculine en solution huileuse à intervalles plus ou moins rapprochés.

1. Gilbert-Dreyfus rappelle que L gouttes des préparations habituelles représentent 1/10 de milligramme et que les ampoules d'un usage courant titrent 1 000 unités : 1/10 de milligramme.

Cette thérapeutique est standardisée depuis 1932 et a été employée dans le monde entier.

Ce traitement doit être continué pendant au moins trois mois avant qu'on observe son effet maximum (particulièrement dans les cas de rhumatisme articulaire, d'hypertension et d'états graves d'anxiété).

Par la voie intramusculaire on donnera 1 mgr. de folliculine (10.000 unités internationales) dans une solution huileuse, deux fois par semaine, que Donald combine avec 0 mgr. 1 (1.000 unités internationales) trois fois par jour par la voie buccale. Ces doses, chez certains sujets, peuvent être augmentées. Certains auteurs fixent leur dosage d'après l'aspect de frottis vaginaux (réaction de Papanicolaou).

Schneider, pour établir son dosage, se fixe d'après trois types de réaction qui se produisent après injection des substances œstrogènes.

Réaction 1. — Absence totale de l'effet au bout d'une heure indique que la déficience œstrogène existe et que la dose initiale a été insuffisante et doit être augmentée.

Réaction 2. — Amélioration ou disparition des symptômes en l'espace d'une heure, ou sensation de bien-être. Ceci prouve qu'il existe une déficience en œstrogène et que le traitement doit être poursuivi.

Réaction 3. — Exagération des symptômes, épuisement extrême, douleurs dans les régions ovariennes, sensation d'abattement en l'espace d'une heure. Si cet effet est transitoire et se trouve suivi de la disparition des symptômes primitifs, ceci indiquerait que la déficience en œstrogène existe mais que le dosage

est excessif et doit être diminué. Si cet effet se prolonge et n'est pas suivi de la disparition des symptômes primitifs, il s'ensuivrait l'indication qu'il n'y a pas de déficience œstrogène et que le traitement doit être arrêté.

Schneider employa ce procédé de réaction en injectant par la voie intramusculaire de l'amniotine dans une solution huileuse et suivant l'intensité des symptômes de 100 à 500 unités internationales.

Les doses élevées sont particulièrement indiquées chez les sujets hypersthéniques et hypertensifs avec des symptômes rhumatismaux.

CONTRE-INDICATIONS.

Pour Gilbert-Dreyfus elles seraient les suivantes :

a) Présence d'une folliculinurie importante et persistante ;

b) L'existence de poussées congestives pseudo-menstruelles avec gonflement des seins et pesanteurs lombo-pelviennes exagérées par cette hormone ;

c) Une mauvaise tolérance du produit et aggravation des troubles présents antérieurement.

De tout ce qui précède nous pouvons conclure que le traitement par la *folliculine* trouve son application dans la plupart des troubles de la ménopause ; il est à exclure au cours de la première phase de la ménopause, cliniquement caractérisée par des hémorragies.

Le prolan et la progestérone dans l'hormonothérapie de la ménopause.

La progestérone est l'hormone du corps jaune. Cette hormone était niée au début, mais diverses expériences et observations démontrent que le corps jaune présente une fonction endocrinienne. La progestérone a été isolée en 1926, par Comer et Allen. Dans les conditions physiologiques il y a antagonisme fonctionnel entre la folliculine et la progestérone.

Sans entrer dans les détails du mécanisme de l'hémorragie utérine, on peut admettre que les hormones ne sont pas les seuls facteurs qui conditionnent l'hémorragie menstruelle. Dans ce problème très complexe, écrit Thiollier, on peut noter que la progestérone est une des nombreuses hormones qui peut faire cesser des hémorragies utérines fonctionnelles.

Un certain nombre d'auteurs ont incriminé un trouble hormonal ovarien par hyperfolliculinie et constatent que dans un grand nombre de cas les hyperménorrhées sont réduites par la progestérone en injection, tandis que certaines aménorrhées sont améliorées par la folliculine.

Ce sont des observations de Clauberg qui ont apporté les premières données d'hormonothérapie lutéinique (1931). En France, Proust et Moricard ont précisé ces données (1936) en apportant 5 observations d'hémorragies utérines bloquées soit par le benzoate de folliculine soit par la lutéine.

De même, G. Laroche et Meurs-Blattens publient un certain nombre d'observations d'hémorragies utérines bloquées par la lutéine, certaines, là ou d'autres traitements avaient échoué.

Seguy note ses bons résultats chez une femme avec des ménorragies violentes à la ménopause alors que l'examen ne donnait rien. Thiollier rapporte une observation personnelle d'une menstruation artificielle par injection successivement d'œstrone et de progestérone chez une femme de 28 ans, ayant subi une ovariectomie double. On trouve ses indications dans les hémorragies génitales attribuées à l'hyperfolliculinie. Contrairement à Thiollier qui ne trouve pas justifié l'emploi de la progestérone dans les troubles qui accompagnent la ménopause, Simonnet et Robey, G. Laroche, Gilbert-Dreyfus y trouvent des indications. Ce dernier l'emploie dans les cas de ménopause où la folliculine est contre-indiquée : « lorsque les troubles fonctionnels de la ménopause tendent à se grouper autour d'une date fixe dans le mois », alors que la folliculine est souvent mal tolérée ou même franchement nocive. Il obtint dans de pareils cas des succès particulièrement remarquables.

Il s'ensuit que la progestérone doit être employée particulièrement dans le traitement des hémorragies utérines.

Gilbert-Dreyfus trouve également son application quand il existe une forte folliculinurie accompagnant l'hyperprolanurie ; quand, à chaque injection de folliculine, il se manifeste une recrudescence passagère

de nervosisme et des bouffées de chaleur, une poussée congestive mammaire ou pelvienne. Dans de pareils cas cet auteur préfère faire appel à la lutéinothérapie massive (2-4 injections par mois de 5 mg. chacune).

La posologie qu'il indique est la suivante : 12 à 15 ampoules par mois dosées à 1/6 de mgr. chacune (3 par semaine ou 1 tous les deux jours) ou bien 2 à 4 injections contenant 1/2 ou 2 mgr. par ampoule (donc série de 2 à 6 mgr. au total).

Comme effet antihémorragique immédiat G. Laroche prescrit des injections de 2 à 15 mgr. par jour pendant deux à cinq jours.

G. Laroche qui au point de vue thérapeutique distingue une phase pré-ménopausique, caractérisée cliniquement par des hémorragies, conseille le *prolan B* ou la *progestine*. Le prolau B excite particulièrement la fonction lutéinique de l'ovaire. Cet auteur attire l'attention sur l'action remarquable de ce produit sur les hémorragies climatiques. Il préconise la technique suivante : injections durant les cinq à six jours qui précèdent l'époque présumée des règles (20 à 40 unités) ; on continue le traitement s'il paraît nécessaire, le premier et le second jour des règles. Si les hémorragies sont très abondantes, ou si elles n'ont pas paru influencées par la cure, il faut sans hésiter injecter 60 à 100 unités par jour et continuer jusqu'à diminution ou arrêt des pertes. Légère douleur locale, légère élévation thermique furent parfois les seuls incidents observés.

Ce n'est qu'en cas d'échec de ce traitement que G. Laroche a recours à la progestérone, qui, suivant lui, constitue une thérapeutique de suppléance.

En résumé, *les principales indications de la progestérone aussi bien que du prolan B trouvent leur application préménopausique marquée surtout par des hémorragies.*

Opothérapie utéro-ovarienne associée.

Des études portant sur l'hormone utérine de l'Ecole lyonnaise (Villard, Cellière, Régad) indiquent qu'il y aurait une action hormonale de l'utérus sur l'ovaire. L'absence de cellules à caractères endocriniens dans l'utérus n'exclut pas cette possibilité, car suivant Simonnet une hormone peut être sécrétée par n'importe quel tissu.

Se basant sur ces faits, Laffont et Ezes ont tenté l'opothérapie utéro-ovarienne dans trois cas. Ils injectèrent par la voie sous-cutanée, trois fois par semaine pendant deux semaines, avec arrêt de quinze jours, puis reprise d'une seconde série de 6 piqûres, la préparation suivante : 1 cm³ d'extrait ovarien total associé à 1 cm³ d'extrait endomyométrial.

Dans leur premier cas, il s'agissait d'une femme de 24 ans ayant subi une hystérectomie totale. Le traitement opothérapique associé avait amené la sédation de troubles pénibles que le traitement ovarien seul n'avait presque pas influencés.

Dans le second cas, une femme de 39 ans, ayant subi une hystérectomie totale, après radiumthérapie

d'un néo du col, présente des troubles de la ménopause chirurgicale d'une grande intensité : céphalées violentes, bouffées de chaleur, crises de tremblement et frissons, douleurs cellulitiques dans les cuisses et la nuque. Le traitement ovarien échoue. On institue le traitement opothérapique associé : dès le début résultat très satisfaisant. Disparition des bouffées de chaleur, des céphalées et des vertiges. Cependant l'embonpoint et les douleurs cellulitiques persistent.

Dans le troisième cas, femme de 36 ans ayant subi une hystérectomie totale pour métro-salpingite, on pratique les greffes utéro-ovariennes qui se résorbent peu après. Bouffées de chaleur, crampes, phénomènes vaso-moteurs, frigidity sexuelle. Dès la fin de la première série de six piqûres, disparition de tous ces troubles ; cependant l'embonpoint a légèrement augmenté.

Deux autres cas sont en traitement et semblent réagir favorablement à cette opothérapie associée.

Cependant ces auteurs font remarquer que, si ces faits cliniques plaident en faveur de l'existence d'une hormone utérine, les résultats expérimentaux semblent l'infirmier. Des recherches en cours sur la guénon, écrivent-ils, nous paraissent en effet montrer avec évidence qu'après hystérectomie l'ovaire conserve encore une activité fonctionnelle normale.

Traitement par l'hormone mâle.

Une des dernières acquisitions de la thérapie de la ménopause comprend l'hormone mâle ou le testostérone.

Kurzrok et ses collaborateurs résument la question du traitement de la ménopause par l'hormone mâle, Mocquot et Moricard entre autres rapportent plusieurs observations. Nous nous permettons d'emprunter à ces auteurs leur documentation.

Actuellement il a été démontré que dans certains cas, l'injection d'hormone mâle peut être indiquée chez la femme.

Rappelons quelques faits historiques :

Les travaux de Laqueur, David, Dingemause, Freud ont conduit à isoler en 1935 le testostérone à partir du testicule. Cette hormone, écrivent Mocquot et Moricard, a été peu après préparée par synthèse par Ruzicka et Wettstein en Suisse, par Butenandt en Allemagne, par Girard et Roussel en France. Miescher, Wettstein et Tschopp, Parkes démontrent que l'acétate et le propionate de testostérone se montrent les plus actifs de ces composés.

Expérimentalement, Butenandt, Koch et d'autres avaient déjà indiqué que certains des androgènes non saturés, et notamment l'androstenedione et le dihydroandrostérone, provoquent l'œstrus chez la rate infantile normale.

Nelson et Gallagher ont trouvé que l'androstanediol

et l'androstenedione sont incapables de provoquer la cornification vaginale, mais favorisent par contre l'hypertrophie utéro-mammaire et empêchent les modifications de castration dans l'hypophyse. L'administration de la dihydroendrostérone aux femelles hypophysectomisées donne lieu à des frottis d'œstrus typique pendant une période prolongée.

Robson a observé l'abolition du cycle œstral chez la souris-adulte pendant deux semaines en donnant du testostérone et le rétablissement du cycle avec l'arrêt de l'injection.

Mc Euen, Selye et Collip ont trouvé que le testostérone, en doses suffisantes pour produire le développement de la glande mammaire, ne provoque pas de cornification vaginale chez la rate normale ou chez la rate immature ovariectomisée.

Magistris a trouvé possible de produire une stérilité temporaire par injection de la substance testiculaire chez la rate femelle adulte. Cependant ses résultats sont irréguliers et non en rapport avec la quantité de substance utilisée.

Cohen-Solal et Courrier ont déterminé que même 20 mgr. d'acétate de testostérone ne produisent pas un effet chez la femme castrée, mais que cette quantité de testostérone a un effet inhibiteur sur la dihydrofolliculine quand elle est injectée simultanément.

Mocquot et Moricard en injectant de l'acétate de testostérone ont pu modifier l'aspect du tissu anté-hypophysaire de castration chez la femelle. Chez la rate castrée ils n'ont pu provoquer l'apparition de

l'œstrus ni le développement important de l'utérus et du vagin.

Du point de vue physiopathologique, Mocquot et Moricard indiquent les bases de l'hormonothérapie mâle ; voici ce qu'ils écrivent :

1^o La castration entraîne une modification de l'état du tissu antéhypophysaire ;

2^o Chez la femelle castrée, l'injection de folliculine ramène un aspect normal du tissu antéhypophysaire ;

3^o L'injection d'acétate de testostérone chez la femelle castrée a sur l'antéhypophyse une action analogue à celle de la folliculine.

Cliniquement, Papaincolaou, Ripley et Shorr présentant un cas où l'administration du propionate de testostérone ont interrompu les cycles menstruels réguliers chez une jeune femme. Les frottis vaginaux indiquaient un aspect atrophique ménopausique. Cet état fut suivi par la reprise graduelle de l'activité folliculaire et par un aspect normal des frottis vaginaux.

Robson, Hartman et Zuckerman démontrent l'action antagoniste et l'effet suppressif de l'hormone sexuelle mâle sur l'ovulation et la menstruation.

Mocquot et Moricard admettent que chez la femme castrée, les troubles neuro-végétatifs et en particulier les bouffées de chaleur traduisent un déséquilibre fonctionnel unissant le ganglion cervical supérieur et l'antéhypophyse. Ces auteurs rapportent huit

observations : dans six de leurs cas le traitement folliculinique fut remplacé par l'injection d'acétate de testostérone. Leurs observations leur permettent de conclure que :

1° L'acétate de testostérone modifie et en général améliore les troubles fonctionnels neuro-végétatifs de la castration chez la femme ;

2° Il peut y avoir modification de l'état psychique, en particulier sensation d'euphorie et d'activité plus grande. Cet effet est inconstant. On peut avoir au contraire une augmentation de l'instabilité nerveuse ;

3° L'acétate de testostérone n'a pas d'action sur les troubles vaginaux trophiques secondaires à la castration.

Cette absence d'action sur les troubles trophiques vaginaux, Kurzrok l'attribue aux faibles doses prescrites par Mocquot et Moricard (5 mgr. tous les 7 à 14 jours). C'est ainsi que Salmon utilisant du propionate de testostérone sur une femme castrée avec une dose totale de 400 mgr., répartie sur trente jours, a pu supprimer les troubles ménopausiques. Des frottis vaginaux indiquaient un effet œstrogène analogue à celui obtenu par un traitement précédent avec 80.000 unités internationales de benzoate d'œstroadiol.

Citons également Margiel et Zwilling qui ont obtenu des effets favorables dans plusieurs cas de ménopause traités par des injections et des comprimés de l'hormone mâle.

Kurzrok rapporte 21 cas de ménopause (spontanée et artificielle) qu'il traita par du propionate de testostérone en solution huileuse, administrée par la voie intra-musculaire : 25 mgr. du produit deux fois par semaine. La majeure partie de ses malades (80 %) en deux à trois semaines virent une amélioration considérable de leurs symptômes subjectifs ; leur suppression à peu près complète était obtenue par l'administration de 30 à 40 mgr. hebdomadaire de l'hormone en doses divisées.

Par contre, quand la dose hebdomadaire était abaissée à 10-20 mgr. dans les cas graves, Kurzrok voyait survenir rapidement (en général après deux semaines) des récidives avec leurs symptômes initiaux.

Dans la pratique, avec l'administration de 30 à 50 mgr. de propionate de testostérone, Kurzrok était capable d'améliorer complètement ou presque complètement les symptômes ménopausiques : céphalées, bouffées de chaleur et sueurs. Il n'a observé aucun échec.

Quelques rares malades se plaignirent d'un prurit localisé, à une reprise seulement, au siège de l'injection. L'auteur n'observa aucune action sur l'hypertension et il ne releva aucun cas d'hémorragie à la suite de l'injection de l'hormone mâle. Bien au contraire Beclère dans six cas d'hémorragies fonctionnelles préménopausiques a constaté un effet favorable dans tous ses cas (une injection de 25 mgr. de propionate de testostérone tous les mois, sans dépasser la dose de 50 mgr. par mois). Cette action

sur les hémorragies pour Kurzrok ne s'exercerait pas avec les doses de 20 à 40 mgr.

Pour Gilbert-Dreyfus, les doses injectées doivent être supérieures à 100 mgr. par mois. Il confirme le pouvoir hypophysofréinateur de cette hormone. Cependant tout en admettant son efficacité, il émet une certaine réserve : la constatation éventuelle de signes de masculinisme (modifications de la voix, du caractère, de la musculature et du système pileux) en limite le champ d'action.

De tout ce qui précède on peut conclure que l'hormone mâle (testostérone) a une place nettement définie dans le traitement de la ménopause. Ses symptômes peuvent être combattus avec succès par l'administration hebdomadaire de 30 à 50 mgr. de propionate de testostérone.

CONCLUSIONS

1° Les troubles de la ménopause, tant spontanée qu'artificielle, bénéficient avantageusement de *l'hormonothérapie*.

2° *L'hormonothérapie* des troubles ménopausiques utilise actuellement trois hormones principales : la *folliculine*, *l'hormone du corps jaune* ou *progestérone* et *l'hormone testiculaire* ou *testostérone*.

3° *L'hormone folliculaire* s'adresse aux troubles fonctionnels de la ménopause et en particulier aux troubles neuro-végétatifs.

4° *L'hormone du corps jaune* ou *progestérone* trouve ses principales indications dans la période de la préménopause et de la ménopause caractérisée par des hémorragies utérines.

5° *L'hormone mâle* ou *testostérone* offre des indications analogues à celles de la folliculine ; le *testostérone* améliore considérablement les symptômes subjectifs de la ménopause.

Vu : Le Président de la thèse,
M. MONDOR.

Vu : Le Doyen,
TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
G. ROUSSY.

BIBLIOGRAPHIE

- BAUMCART (W.). — Formes atypiques des manifestations de la ménopause et leur traitement par l'hormone folliculaire. *Zent. f. Gyn.*, 30 juill. 1938, t. LXII, n° 31, pp. 1694-1697.
- BAUMGARTNER et BERTHOUD. — Raréfaction osseuse post-traumatique chez une jeune femme ovariectomisée. Guérison par injections d'extraits ovariens. *Presse méd.*, 21 mars 1936, n° 24, p. 495.
- BÉCLÈRE (C.). — Le propionate de testostérone dans le traitement des hémorragies utérines. *Bull. Soc. Obst. et Gyn.*, déc. 1938, t. XXVII, n° 4.
- BREIPOHL (W.). — Aspects de la muqueuse à la ménopause. *Zent. f. Gyn.*, 24 avril 1935, n° 34, pp. 1998-2003.
- CELLIÈRE (A.). — Les hormones utérines. Thèse Lyon, 1937.
- COLLETT (M. E.), SMITH (J. T.) et WERTENBERGER (G. E.). — L'effet de l'oestrine sur le métabolisme de base et sur les symptômes nerveux de la femme ovariectomisée. *Amer. Jour. Obst. a. Gyn.*, oct. 1937, t. XXXIV, n° 4.
- DONALD (H. R.). — Traitement de la ménopause féminine par l'hormone folliculaire. *Brit. med. Jour.*, nov. 1937, pp. 899-904.
- GEIST (S. H.), SALMON (N. J.) et GAVRIES (J. A.). — Le propionate de testostérone dans les hémorragies fonctionnelles. *Endocrinology*, déc. 1938, t. 23, n° 6, pp. 784-792.

GILBERT-DREYFUS. — Opothérapie lutéinique et folliculinothérapie massive (hypophyso-frénatrice) dans certains troubles post-ménopausiques. *Monde méd.*, 11 janv. 1937, t. XLVII, n° 3, p. 51.

— La ménopause et son traitement hormonal. *Presse méd.*, 11 janv. 1939, t. 47, n° 3, p. 51.

HERRERO (R. C.). — La ménopause. Considération sur son étiologie et son traitement. *Semana med.*, 2 déc. 1937, t. XLIV, n° 51, pp. 1294-1296.

HUBSCHER (K.). — Influence des hormones ovariennes sur la muqueuse utérine dans la ménopause. *Zent. f. Gyn.*, 2 déc. 1933, n° 48, pp. 2844-2848.

JONES (M. S.), MAC GREGOR (T. N.) et TOD (H.). — Traitement par le benzoate d'œstradiol dans les dépressions dues à la ménopause. *Lancet*, 6 fév. 1937, pp. 320-322.

KRANE (W.). — Recherches sur l'influence de l'extirpation opératoire de l'utérus chez la femme adulte, sur l'activité hormonale de l'ovaire et du lobe antérieur de l'hypophyse ; en outre, méthode nouvelle de la détermination de la folliculine. *Arch. f. Gyn.*, 22 juin 1937, t. CLXIV ; t. I, pp. 101-132, 4 fig.

KURZROK (L.), BIRNBERG (C. H.) et LIVINGSTON (S.). — Le traitement de la ménopause féminine par l'hormone sexuelle mâle. *Endocrinology*, mars 1939, t. 24, n° 3, pp. 347-351.

LAFFONT (A.) et EZES (H.). — Du traitement des troubles de la ménopause chirurgicale par l'opothérapie utéro-ovarienne associée. *Bull. Soc. Gyn. et Obst.* Paris, nov. 1938, t. 27, n° 9, pp. 678-680.

LANGDON-BROWN (W.). — Discussion sur les aspects médicaux de la ménopause. *Proc. Roy. Soc. Med.*, juill. 1936, n° 9, pp. 1085-1096.

LAROCHE (G.). — La ménopause. Etude biologique et

- thérapeutique hormonale. *Sem. Hôp. Paris*, 15 avril 1938, t. XIV, n° 8, pp. 174-183.
- LAROCHE (G.) et BOMPARD (E.). — Traitement hormonal des troubles de la ménopause et de la castration. *Paris méd.*, 2 juill. 1938, t. XXVIII, n° 27, pp. 26-34.
- LAROCHE (G.), SIMONNET (H.) et HUET (J. A.). — La folliculine urinaire chez la femme castrée. Résultats de la radiothérapie de la région hypophysaire. *Sem. Hôp. Paris*, 15 juill. 1936, n° 14, pp. 405-410.
- LAYANI (F.) et NETTER (A.). — Ménopause. *Encycl. méd. Chir. Gynécologie*, pp. 169-170.
- LEOSER (A. A.). — Considérations thérapeutiques concernant le diéthylstilboestrol. *Brit. med. Jour.*, 7 janv. 1939, p. 13.
- MACFARLANE (C.). — Observations sur l'emploi de l'Emmenine de Collip dans la ménopause (*Amer. Jour. Obst. a. Gyn.*, avril 1936, n° 4, pp. 663-667).
- MARCONI. — Administration d'extraits ovariens dans le traitement de l'hypertension artérielle de la ménopause. *Min. Med.*, 3 mars 1936, n° 9, pp. 211-214.
- MORICARD (R.). — L'exploration cyto hormonale en gynécologie. *V^e Congrès de Gyn. Paris*, 18-21 mars 1936.
- MURLERS (B. C.). — L'effet de la folliculine sur les céphalées de la ménopause. *Lancet*, 27 mai 1939, t. 236, pp. 1205-1206.
- PLATZ (J.). — Sur le traitement des troubles de la ménopause. *Münch. med. Woch.*, 11 fév. 1938, t. LXXXV, n° 4, pp. 218-219.
- PRATT (J. P.) et THOMAS (W. L.). — Endocrinothérapie des phénomènes ménopausiques. *Jour. Amer. Med. Ass.*, 4 déc. 1937, t. CIX, n° 23, pp. 1875-1880.

- REGAD (J. G.). — Opothérapie utéro-ovarienne associée dans le traitement des troubles de la ménopause chirurgicale. *Gyn. et Obst.*, juin 1937, t. XXXV, n° 6, pp. 442-458.
- RUBINSTEIN (H. S.). — Le propionate de testostérone dans le traitement des hémorragies fonctionnelles de l'utérus. *Jour. Amer. Med. Ass.*, 11 fév. 1939, t. 42, n° 6, pp. 537-538.
- SCHNEIDER (P. F.). — Thérapeutique endocrino-prophylactique des accidents de la ménopause artificielle. *Amer. Jour. Obst. a. Gyn.*, mai 1939, t. 37, n° 5, pp. 860-870.
- SCHWARZ (P. J.). — Sur le traitement des affections cutanées d'origine ménopausique et ovarienne et des troubles généraux. *Schweiz. med. Woch.*, 17 sept. 1938, t. XXXVIII, n° 38, pp. 1076-1079.
- SIEGERT (F.). — La ménopause et son traitement. *Med. Klin.*, 23 avril 1937, t. XXXIII, n° 17, pp. 561-565.
- THIOLLIER (M. L.). — De l'utilisation de la progestérone en gynécologie. Thèse Paris, 1939, 64 pp.
- VARANGOT. — Activité œstrogène et toxicité du stilboestrol (4 : 4 dihydroxy : diéthylstilbène). *Presse méd.*, 13 mai 1939, n° 38, pp. 725-727.
- WINTERHORN (W. R.) et Mc GREGOR (T. N.). — Observations cliniques avec le diéthylstilboestrol. *Brit. med. Jour.*, 7 janvier 1939, pp. 10-12.
-

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	9
RAPPEL CLINIQUE DE LA MÉNOPAUSE	11
PHYSIO-PATHOLOGIE DE LA MÉNOPAUSE	19
HORMONOTHÉRAPIE	23
Folliculine	23
Prolan et progestérone	28
Opothérapie utéro-ovarienne associée	31
Traitement par l'hormone mâle	33
CONCLUSIONS	39
BIBLIOGRAPHIE	40
